

DOI 10.21292/2078-5658-2018-15-1-63-69

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО КУПИРОВАНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРТЕРМИИ БЕЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДАНТРОЛЕНА (клиническое наблюдение)

А. А. ХРЯПА, К. Н. ХРАПОВ, И. В. ШЛЫК, Н. С. СМОЛИН, В. Д. НАЗАРОВ, А. А. МУСАЕЛЯН, С. В. ЛАПИН

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Представлен клинический случай лечения больного, у которого была диагностирована злокачественная гипертермия во время кардиохирургического вмешательства. Больному проводили анестезию с использованием десфлурана. Состояние пациента удалось стабилизировать за счет своевременной диагностики и агрессивной терапии неспецифическими средствами с применением искусственного кровообращения. Рассмотрены различные варианты клинических проявлений этого осложнения, способы диагностики и направления терапии.

Ключевые слова: злокачественная гипертермия, анестезия, десфлуран, искусственное кровообращение

Для цитирования: Хряпа А. А., Храпов К. Н., Шлык И. В., Смолин Н. С., Назаров В. Д., Мусаелян А. А., Лапин С. В. Случай успешного купирования злокачественной гипертермии без использования дантролена (клиническое наблюдение) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 63-69. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-1-63-69

SUCCESSFUL MANAGEMENT OF MALIGNANT HYPERTHERMIA AVOIDING THE USE OF DANTROLENE (a clinical case)

A. A. KHRYAPA, K. N. KHRAPOV, I. V. SHLYK, N. S. SMOLIN, V. D. NAZAROV, A. A. MUSAELIAN, S. V. LAPIN

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

The article describes the clinical case when malignant hyperthermia was diagnosed in the patients during the cardiac surgery. The patient had anesthesia with desflurane. The state of the patient was stabilized due to timely diagnostics and aggressive therapy with non-specific agents and cardiopulmonary bypass. The article presents different variants of clinical manifestations of this complication, ways of diagnostics and specific therapy.

Key words: malignant hyperthermia, anesthesia, desflurane, cardiopulmonary bypass

For citations: Khryapa A.A., Khrapov K.N., Shlyk I.V., Smolin N.S., Nazarov V.D., Musaelyan A.A., Lapin S.V. Successful management of malignant hyperthermia avoiding the use of dantrolene (a clinical case). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, Vol. 15, no. 1, P. 63-69. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-1-63-69

Злокачественная гипертермия представляет собой редкое жизнеугрожающее наследственное фармакогенетическое расстройство, связанное с патологией скелетной мускулатуры и проявляющееся развитием гиперметаболического синдрома. Этот синдром инициируется ингаляционными анестетиками, сукцинилхолином, тяжелой физической нагрузкой и перегреванием у предрасположенных к злокачественной гипертермии пациентов. Специфическое лечение (дантролен) в достаточной степени эффективно, однако для врачей в нашей стране практически недоступно. В связи с этим особую актуальность приобретают максимально ранняя диагностика злокачественной гипертермии и понимание того, какими неспецифическими методами можно попытаться ее купировать.

Описание клинического случая. Больной В. (71 год) поступил в клинику университета с диагнозом: атеросклероз коронарных артерий. Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения, II функциональный класс. Гипертоническая болезнь 3-й стадии, 4-я степень риска сердечно-сосудистых осложнений; хроническая сердечная недостаточность, II функциональный класс. Выявлены показания к выполнению оперативного вмешательства – бимаммарного и аутоартериального коронарного

шунтирования. Оперативное вмешательство планировали выполнить без искусственного кровообращения. Больной получал антигипертензивную терапию (нолипрел 5 мг, бисопролол 5 мг, нифедипин 10 мг). Ранее оперативные вмешательства в условиях общей анестезии пациенту не проводили. Кроме того, не было никаких данных об осложнениях, связанных с общей анестезией, у родственников пациента.

В день оперативного вмешательства за 30 мин до поступления в операционную пациенту с целью премедикации введено 2 мл раствора диазепама (10 мг) внутримышечно. Температура в подмышечной впадине утром в день операции составила 36,4°C.

В операционной под местной анестезией выполнили пункцию и катетеризацию правой лучевой артерии, наладили инвазивное измерение артериального давления. Для индукции анестезии использовали тиопентал натрия (500 мг), фентанил (0,3 мг), пипекурония бромид (8 мг). Интубация трахеи выполнена трубкой № 8 без особенностей и осложнений. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) – в режиме объемной вентиляции: дыхательный объем – 550 мл, частота дыхания – 12/мин, положительное давление в конце выдоха – 5 см вод. ст., FiO₂ – 0,5, поток свежего газа – 0,5 л/мин. Под-

держание анестезии осуществляли десфлураном 6 об. %, фентанилом – 2 мкг/(кг · мин⁻¹). После индукции для поддержания целевых значений артериального давления использовали инфузию норадреналина в дозе 0,03–0,05 мкг/(кг · мин⁻¹). Через 50 мин после начала осуществлен контроль кислотно-основного, газового и электролитного состава артериальной крови: pH – 7,57, pCO₂ – 29 мм рт. ст., pO₂ – 254 мм рт. ст., Na⁺ – 132 ммоль/л, K⁺ – 3,2 ммоль/л, лактат – 1,3 ммоль/л, гематокрит – 38%, BE = +4,6 ммоль/л. Проводили коррекцию гипоксии и гипокалиемии. Температура тела (в пищеводе) – 37,4°C. Через 60 мин осуществлен повторный контроль газового состава и электролитов артериальной крови: pH – 7,42, pCO₂ – 36 мм рт. ст., pO₂ – 176 мм рт. ст., Na⁺ – 133 ммоль/л, K⁺ – 4,6 ммоль/л, лактат – 4,0 ммоль/л, гематокрит – 33%, BE = -1,1 ммоль/л. Приблизительно в это же время отметили подъем температуры в пищеводе до 37,8°C. Согревание пациента (с помощью матраса) было остановлено. В течение следующего часа температура тела (в пищеводе) продолжала повышаться и достигла 39°C. В анализе артериальной крови: pH – 7,31, pCO₂ – 40 мм рт. ст., pO₂ – 227 мм рт. ст., Na⁺ – 136 ммоль/л, K⁺ – 4,5 ммоль/л, лактат – 4,5 ммоль/л, гематокрит – 32%, BE = -6,2 ммоль/л.

Для коррекции метаболического ацидоза использован 5%-ный раствор натрия гидрокарбоната (150 мл); для поддержания нормального значения СО₂ увеличен объем минутной вентиляции. Однако состояние больного продолжало ухудшаться, отмечена четкая тенденция к гипотензии. Для поддержания целевых значений артериального давления потребовалось повышение дозы норадреналина до 0,3 мкг/(кг · мин⁻¹). Кроме того, для устранения гиперкапнии (повышение ЕТСО₂ до 55 мм рт. ст.) объем минутной вентиляции был увеличен уже до 15 л/мин. Зафиксировано появление частых желудочковых экстрасистол. В анализе артериальной крови: pH – 7,27, pCO₂ – 54 мм рт. ст., pO₂ – 276 мм рт. ст., Na⁺ – 140 ммоль/л, K⁺ – 4,6 ммоль/л, лактат – 5,3 ммоль/л, гематокрит – 33%, BE = -2,1 ммоль/л. Температура в пищеводе достигла 39,5°C.

Оперативное вмешательство было остановлено. Ухудшение состояния больного связали с развитием злокачественной гипертермии. Десфлуран был отключен, заменена натронная известь, продолжена ИВЛ с потоком свежего газа 9 л/мин. Гипнотический компонент анестезии обеспечивали далее введением пропофола. Проводили охлаждение больного с помощью водяного матраса, промыванием желудка холодной водой и обкладыванием тела в области магистральных сосудов и головы льдом. Уровень миоглобина составил 498,4 нг/мл.

Желаемого эффекта от выполненных мероприятий, однако, достигнуть не удалось. Несмотря на проводимую симптоматическую терапию ситуация продолжала ухудшаться. Отмечено прогрессирование гипотензии, что обусловило не-

обходимость увеличения дозы норадреналина до 0,9 мкг/(кг · мин⁻¹). Появились полиморфные желудочковые экстрасистолы, резистентные к медикаментозной терапии (лидокаин 1,5 мг/кг). Кроме того, по данным капнометрии отмечено нарастание pCO₂ до 92–94 мм рт. ст. при минутной вентиляции более 17 л/мин. Температура в пищеводе достигла значения 41,8°C. В анализе артериальной крови: pH – 7,19, pCO₂ – 71 мм рт. ст., pO₂ – 203 мм рт. ст., Na⁺ – 142 ммоль/л, K⁺ – 4,8 ммоль/л, лактат – 5,2 ммоль/л, гематокрит – 35%, BE = -1,1 ммоль/л. С учетом сложившихся обстоятельств решено подключить параллельное искусственное кровообращение с использованием умеренной гипотермии и завершить запланированное оперативное вмешательство. На фоне проведения искусственного кровообращения температуру тела (в пищеводе) в течение 30 мин удалось снизить до 35°C; постепенно нормализовалось кислотно-основное состояние: pH – 7,36, pCO₂ – 38 мм рт. ст. Газообмен и уровень основных электролитов оставались в пределах референсных значений: pO₂ – 272 мм рт. ст., Na⁺ – 138 ммоль/л, K⁺ – 5,5 ммоль/л, лактат – 10,0 ммоль/л, гематокрит – 29%, BE = -3,9 ммоль/л. После выполнения основного этапа оперативного вмешательства искусственное кровообращение было прекращено. Доза норадреналина после отключения искусственного кровообращения составляла 0,05 мкг/(кг · мин⁻¹).

Послеоперационный период протекал относительно гладко, сохранялась нормотермия, ИВЛ прекращена через 4 ч после операции, однако были отмечены признаки острого почечного повреждения (креатинин 0,174 ммоль/л, мочевины -14,2 ммоль/л). Почечно-заместительную терапию не проводили, на 3-е сут больной был переведен в профильное отделение.

При генетическом исследовании в лаборатории научно-методического центра по молекулярной медицине Университета у пациента обнаружена миссенс-мутация 24354 C>CA(616N>NK) в гене RYR1.

Обсуждение

У пациентов со злокачественной гипертермией имеет место нарушение метаболизма кальция в волокнах скелетных мышц, вызванное мутациями в гене рианодинового рецептора (RYR1). Рианоновый рецептор представляет собой кальциевый канал саркоплазматического ретикулума (СР), участвующий в высвобождении данных ионов из депо СР при деполяризации мышечного волокна. Патогенные мутации в гене RYR1 увеличивают чувствительность кальциевых каналов СР к активации экзогенными и эндогенными агентами, что вызывает неконтролируемый выброс ионов из СР в цитоплазму клеток [13, 14].

Повышение концентрации Ca²⁺ в цитоплазме миоцитов вызывает сокращение мышечных волокон, гиперстимулирует анаэробный и аэробный гликолитический метаболизм, что проявляется

респираторным и метаболическим ацидозом, ригидностью мышц, гиперкалиемией, гипертермией, повышенным потреблением кислорода и увеличением концентрации углекислого газа в крови [3, 17]. Истощение энергетических запасов в конце концов приводит к гибели клетки.

Злокачественная гипертермия представляет собой заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, то есть имеется 50%-ный риск заболевания у потомков. Мутации в данном гене, помимо злокачественной гипертермии, могут быть причиной следующих патологических состояний: болезни центрального стержня, центронуклеарной миопатии, миопатии с диспропорцией мышечных волокон. Мутации в гене RYR1 обнаруживаются у 70–80% пациентов со злокачественной гипертермией. На данный момент известно около 300 патологических вариантов [4]. Большинство из них являются так называемыми «приватными» мутациями, т. е. обнаруживаемыми только в одной семье. Практически все мутации, ассоциированные со злокачественной гипертермией, являются миссенс-абберациями, т. е. приводящими к замене аминокислот. Помимо патологических мутаций, при сканировании гена RYR1 в популяции были обнаружены так называемые доброкачественные варианты, которые не приводят к развитию злокачественной гипертермии [4].

Европейской ассоциацией по работе со злокачественной гипертермией был выпущен список мутаций в гене RYR1 с доказанной патогенностью [4]. Несмотря на то что данный список включает 35 аббераций, отсутствие данных мутаций у пациента с подозрением на злокачественную гипертермию не исключает постановку такого диагноза. Это связано с большим количеством «частных» мутаций, не включенных в официальный список. Таким образом, генетические исследования в настоящее время имеют ограниченную значимость из-за низкой чувствительности вследствие разнообразия мутаций и генов.

У обсуждаемого пациента в лаборатории научно-методического центра по молекулярной медицине при поиске мутаций в гене RYR1 обнаружена миссенс-мутация 24354 C>CA(616N>NK). Данная мутация не содержится в базе данных известных патологических мутаций злокачественной гипертермии, но в то же время отсутствует в перечне доброкачественных полиморфизмов в гене RYR1 и приводит к изменению аминокислотной последовательности белка.

Встречаемость случаев злокачественной гипертермии в конкретной популяции зависит от распространенности людей с предрасположенностью к ней и от частоты использования триггерных препаратов для анестезии (прежде всего ингаляционных анестетиков и сукцинилхолина). Частота злокачественной гипертермии составляет примерно 1:100 000 анестезий, при этом у мужчин ее регистрируют в 2 раза чаще, чем у женщин [10]. Среди опубликованных случаев основная доля пришлась на пациентов до

19 лет (от 45 до 52%) [10, 15]. Приблизительно у половины пациентов, у которых зафиксировано развитие злокачественной гипертермии, был один или два эпизода воздействия триггерного агента [15].

Цифры, отражающие частоту развития этого осложнения, наверное, должны быть больше, поскольку в связи с вариабельной пенетрантностью злокачественной гипертермии возможны легкие, нераспознанные и атипичные реакции, которые не регистрируют как злокачественную гипертермию.

Пациенты, предрасположенные к развитию злокачественной гипертермии, могут страдать от различных нейромышечных заболеваний [8]. Семейный анамнез, свидетельствующий о факте такого осложнения у родственников первой линии, является четким индикатором предрасположенности к злокачественной гипертермии [10, 18]. Данный пациент не имел нейромышечных заболеваний, при подробном расспросе после операции было подтверждено, что его родственники успешно переносили различные оперативные вмешательства под общей анестезией.

В представленном случае диагноз злокачественной гипертермии был поставлен исключительно на основании клинических признаков. В соответствии со шкалой, предложенной M. G. Larach et al. в 1994 г., диагноз злокачественной гипертермии был «очень вероятен» (количество баллов – 43, ранг – «очень вероятно», табл. 1), хотя отсутствовал такой патогномичный признак, как генерализованная мышечная ригидность, и не было зафиксировано признаков мышечного повреждения (не определяли уровень креатинфосфокиназы – КФК) [11].

Таблица 1. Зафиксированные клинические признаки у пациента В., использованные для расчета вероятностной оценки развития злокачественной гипертермии по шкале M. G. Larach et al. (1994) [11]

Table 1. Documented clinical signs in Patient V. which were used to predict malignant hyperthermia susceptibility by calculation of clinical grading scale by M.G. Larach et al. (1994) [11]

	Процесс	Показатель	Баллы
1	Респираторный ацидоз	Артериальный $\text{PaCO}_2 > 60$ мм рт. ст. при правильно подобранных параметрах вентиляции	15
2	Повышение температуры	Необъяснимое быстрое повышение температуры тела или необъяснимое повышение температуры тела выше $38,8^\circ\text{C}$	15
3	Вовлечение сердца	Необъяснимая тахикардия	3
4	Другие признаки, которые не являются частью единого процесса	$\text{pH} < 7,25$	10

Клинические проявления злокачественной гипертермии могут варьировать, но, как правило, ее ранними признаками являются гиперкапния, си-

нусовая тахикардия, спазм жевательной мускулатуры или генерализованная мышечная ригидность (табл. 2) [2].

Таблица 2. Значение предварительной оценки вероятности развития злокачественной гипертермии и ее ранг в соответствии со шкалой M. G. Larach et al. [11]

Table 2. Conclusion of preliminary prediction of malignant hyperthermia susceptibility and its rank according to clinical grading scale by M.G. Larach et al. [11]

Предварительная оценка	Ранг вероятности развития ЗГ	Описание вероятности
0	1	Почти никогда
3–9	2	Невероятно
10–19	3	Несколько меньше, чем вероятно
20–34	4	Несколько больше, чем вероятно
35–49	5	Очень вероятно
50+	6	Почти определено

Ранние клинические признаки отражают метаболическую потребность, наиболее важные из них – смешанный ацидоз и увеличение ЕТСО₂. Наиболее частым начальным признаком злокачественной гипертермии является внезапное повышение ЕТСО₂, которое трудно купировать повышением минутной вентиляции. Использование мониторинга ЕТСО₂ и температуры во время анестезии позволяет быстро диагностировать развитие злокачественной гипертермии, а быстрая детекция и агрессивное поддерживающее лечение могут спасти жизнь пациента и не допустить развития серьезных осложнений. Генерализованная мышечная ригидность на фоне нейромышечной блокады фактически является ее патогномичным признаком при наличии других признаков. Одновременно все признаки злокачественной гипертермии у многих больных не развиваются.

Данные литературы свидетельствуют, что, как правило, наблюдаются следующие сценарии проявления злокачественной гипертермии [1, 5, 12]:

1) сразу после индукции анестезии (как правило, тризм жевательной мускулатуры);

2) в ходе оперативного вмешательства на любой фазе использования анестетика (как правило, постепенное ухудшение состояния за счет нарастания гиперкапнии, тахикардии, метаболического ацидоза и иногда генерализованной мышечной ригидности);

3) после прекращения использования ингаляционных анестетиков;

4) после операции (изолированный рабдомиолиз на фоне отсутствия других признаков);

5) после успешного купирования возможен рецидив, особенно у пациентов с повышенной мышечной массой.

В данном случае наблюдали второй сценарий развития злокачественной гипертермии, который, по-видимому, является наиболее частым.

Существует распространенное мнение, что злокачественная гипертермия начинается обязательно с гипертермии. Однако гипертермия является ее поздним признаком и обычно отсутствует в момент, когда появляются первые подозрения. Другими поздними признаками злокачественной гипертермии, кроме повышения температуры, являются: гиперкалиемия (в том числе ЭКГ-признаки), желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, повышение уровня миоглобина в плазме и моче, нарушения коагуляции. В большой группе из 2 555 пациентов со злокачественной гипертермией быстрое повышение или высокая температура в качестве первого признака зафиксированы лишь у 8,3% пациентов. Единственным признаком данного осложнения гипертермия была только у 3,2% пациентов, в число трех признаков она входила у 60% пациентов со средним значением температуры 39,1°C [10]. В нашем случае выраженная гиперкапния, не купирующаяся увеличением минутного объема вентиляции легких, оказалась главным признаком надвигающегося кризиса, повышение температуры отмечено позже.

Считается, что высокие значения температуры тела коррелируют с высокой вероятностью неблагоприятного исхода. В большой группе собранных случаев было показано, что риск развития смерти при использовании мониторинга внутренней температуры снижался вдвое по сравнению с теми случаями, когда мониторинг температуры не проводили [9]. Согласно рекомендациям Ассоциации злокачественной гипертермии США, температурный мониторинг должен использоваться при общей анестезии продолжительностью более 30 мин [6]. Наиболее эффективен мониторинг температуры ядра тела. Теоретически постоянный мониторинг температуры тела позволяет более быстро поставить диагноз злокачественной гипертермии, быстрее начать терапию, уменьшить пиковую температуру и продолжительность периода гипертермии. В описанном случае использовали постоянный мониторинг температуры ядра тела (пищеводный датчик), что позволило довольно быстро зафиксировать изменение температурного режима.

Для постановки предварительного диагноза злокачественной гипертермии лабораторные исследования не требуется. Тесты, которые могут лишь отчасти поддержать версию о развитии злокачественной гипертермии, включают: рН артериальной крови < 7,25, дефицит оснований – 8 ммоль/л; К > 6 ммоль/л; креатинфосфокиназа (КФК) > 10,000 Ед (без использования сукцинилхолина); КФК > 20,000 (с использованием сукцинилхолина); миоглобин плазмы > 170 мкг/л; миоглобин мочи > 60 мкг/л.

Кофеин-галотановый тест на мышечную контрактуру рассматривается как золотой стандарт для диагностики злокачественной гипертермии. Для его выполнения необходимо получить биопсийный образец мышечной ткани (2 г). К сожалению, в на-

шей стране в рутинной практике этот тест недоступен для врачей. Установлено, что высокий балл по шкале M. G. Larach et al. [11] сильно коррелирует с результатами кофеин-галотанового теста [19].

Клиническая симптоматика, характерная для злокачественной гипертермии (гиперкапния, тахикардия, мышечная ригидность, рабдомиолиз, гипертермия и аритмия), неспецифична и может быть обусловлена другими причинами. В первую очередь необходимо исключить факторы, связанные с анестезией и оперативным вмешательством (неадекватная вентиляция, истощение адсорбера, нарушение работы экспираторного клапана, повышенное поступление CO₂ при лапароскопических операциях и др.). Другие медицинские причины этой клинической симптоматики достаточно многочисленны и, кроме того, встречаются чаще, чем злокачественная гипертермия (анафилаксия, трансфузионные реакции, нейролептический злокачественный синдром, серотониновый синдром, феохромоцитома, тиреотоксический криз, нейромышечные заболевания, сепсис и пр.). Процесс дифференциальной диагностики может потребовать определенного времени, поэтому пока клиницист не убежден в альтернативном диагнозе, следует инициировать терапию злокачественной гипертермии.

Препаратом выбора для купирования злокачественной гипертермии является дантролен. Он связывает RYR1-рецептор и ингибирует освобождение кальция из СР, тем самым прекращая неконтролируемые мышечные сокращения [20]. Смертность при злокачественной гипертермии после внедрения в клиническую практику дантролена и современного мониторинга снизилась с 80 до 10% [16]. Другие блокаторы кальция при развитии злокачественной гипертермии неэффективны. Более того, они противопоказаны в связи с возможностью усугубления гипотензии и гиперкалиемии.

Дантролен в России не зарегистрирован и практически недоступен, поэтому, представляя данное

наблюдение, мы хотели акцентировать внимание на том, что в такой сложной ситуации и другие меры могут быть эффективными. Своевременная диагностика и быстрые, даже где-то «агрессивные», симптоматические действия могут привести к успеху. Помимо назначения дантролена, основными направлениями начальной терапии являются: 1) прекращение подачи анестетика, по возможности использование угольных фильтров; 2) оптимизация оксигенации и вентиляции (гипервентиляция 100%-ным кислородом); 3) мониторинг и коррекция уровня калия (препараты калия, бикарбонат, глюкоза с инсулином); 4) мониторинг и коррекция acidоза; 5) профилактика миоглобин-индуцированной почечной недостаточности (гидратация, диуретики, бикарбонат); 6) лечение нарушений ритма; 7) мониторинг и коррекция температуры ядра тела (пищеводный, ректальный или ушной датчик); пациентов с внутренней температурой > 39°C необходимо охлаждать (инфузия холодного физиологического раствора, обкладывание льдом, водяной матрас и т. д.) до тех пор, пока температура не снизится до 38,5°C. При рефрактерной злокачественной гипертермии возможно использование экстракорпоральной мембранной оксигенации [7]. В данном случае, учитывая характер оперативного вмешательства, имелась возможность экстренного подключения аппарата искусственного кровообращения. Прямым показанием для использования у больного этого метода было прогрессирование острой сердечно-сосудистой недостаточности. Дополнительно в руках анестезиолога оказался чрезвычайно эффективный способ контроля температуры тела.

С нашей точки зрения, своевременная диагностика злокачественной гипертермии, использование всего комплекса возможных неспецифических мер, включая экстренный переход на искусственное кровообращение, позволили успешно справиться с возникшим осложнением.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Evans T. J., Parent C. M., McGunigal M. P. Atypical presentation of malignant hyperthermia // *Anesthesiology*. – 2002. – Vol. 97, № 2. – P. 507–508.
2. Glahn K. P., Ellis F. R., Halsall P. J. et al. European Malignant Hyperthermia Group. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group // *Br. J. Anaesth.* – 2010. – Vol. 105, № 4. – P. 417–420.
3. Gronert G. A. Malignant hyperthermia // *Anesthesiology*. – 1980. – Vol. 53, № 5. – P. 395–423.
4. Hopkins P. M., Rüffert H., Snoeck M. M. et al. Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility // *Br. J. Anaesth.* – 2015. – Vol. 115, № 4. – P. 531–539.
5. Hopkins P. M. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis // *Br. J. Anaesth.* – 2000. – Vol. 85, № 1. – P. 118–128.

REFERENCES

1. Evans T.J., Parent C.M., McGunigal M.P. Atypical presentation of malignant hyperthermia. *Anesthesiology*, 2002, vol. 97, no. 2, pp. 507–508.
2. Glahn K.P., Ellis F.R., Halsall P.J. et al. European Malignant Hyperthermia Group. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br. J. Anaesth.*, 2010, vol. 105, no. 4, pp. 417–420.
3. Gronert G.A. Malignant hyperthermia. *Anesthesiology*, 1980, vol. 53, no. 5, pp. 395–423.
4. Hopkins P.M. Rüffert H., Snoeck M.M. et al. Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. *Br. J. Anaesth.*, 2015, vol. 115, no. 4, pp. 531–539.
5. Hopkins P.M. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. *Br. J. Anaesth.*, 2000, vol. 85, no. 1, pp. 118–128.

6. <http://www.mhaus.org/healthcare-professionals/mhaus-recommendations/temperature-monitoring> (Accessed on May 21, 2015).
7. Huh H., Jung J. S., Park S. J. et al. Successful early application of extracorporeal membrane oxygenation to support cardiopulmonary resuscitation for a patient suffering from severe malignant hyperthermia and cardiac arrest: a case report // *Korean J. Anesthesiol.* – 2017. – Vol. 7, № 3. – P. 345-349.
8. Klingler W., Rueffert H., Lehmann-Horn F. et al. Core myopathies and risk of malignant hyperthermia // *Anesth. Analg.* – 2009. – Vol. 109, № 4. – P. 1167-1173.
9. Larach M. G., Brandom B. W., Allen G. C. et al. Malignant hyperthermia deaths related to inadequate temperature monitoring, 2007-2012: a report from the North American malignant hyperthermia registry of the malignant hyperthermia association of the United States // *Anesth. Analg.* – 2014. – Vol. 119, № 6. – P. 1359-1366.
10. Larach M. G., Gronert G. A., Allen G. C. et al. Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006 // *Anesth. Analg.* – 2010. – Vol. 110, № 2. – P. 498-507.
11. Larach M. G., Localio A. R., Allen G. C. et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility // *Anesthesiology*. – 1994. – Vol. 80, № 4. – P. 771-779.
12. Litman R. S., Flood C. D., Kaplan R. F. et al. Postoperative malignant hyperthermia: an analysis of cases from the North American Malignant Hyperthermia Registry // *Anesthesiology*. – 2008. – Vol. 109, № 5. – P. 825-829.
13. Louis C. F., Zualkernan K., Roghair T., Mickelson J. R. The effects of volatile anesthetics on calcium regulation by malignant hyperthermia-susceptible sarcoplasmic reticulum // *Anesthesiology*. – 1992. – Vol. 77, № 1. – P. 114-125.
14. O'Sullivan G. H., McIntosh J. M., Heffron J. J. Abnormal uptake and release of Ca^{2+} ions from human malignant hyperthermia-susceptible sarcoplasmic reticulum // *Biochem Pharmacol.* – 2001. – Vol. 61, № 12. – P. 1479-1485.
15. Rosenberg H., Davis M., James D. et al. Malignant hyperthermia // *Orphanet. J. Rare Dis.* – 2007. – Vol. 2. – P. 21-35.
16. Rosenberg H., Fletcher J. E. An update on the malignant hyperthermia syndrome // *Ann. Acad. Med. Singapore*. – 1994. – Vol. 23, № 6. – P. 84-97.
17. Rosenberg H., Pollock N., Schiemann A. et al. Malignant hyperthermia: a review // *Orphanet. J. Rare Dis.* – 2015. – Vol. 10. – P. 93-112.
18. Sambuughin N., Holley H., Muldoon S. et al. Screening of the entire ryanodine receptor type 1 coding region for sequence variants associated with malignant hyperthermia susceptibility in the north american population // *Anesthesiology*. – 2005. – Vol. 102, № 3. – P. 515-521.
19. Studo R. T., Cunha L. B., Carmo P. L. et al. Use of the caffeine halothane contracture test for the diagnosis of malignant hyperthermia in Brazil // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2010. – Vol. 43, № 6. – P. 549-556.
20. Zhao F., Li P., Chen S. R. et al. Dantrolene inhibition of ryanodine receptor Ca^{2+} release channels: Molecular mechanism and isoform selectivity // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, № 17. – P. 13810-13816.
6. <http://www.mhaus.org/healthcare-professionals/mhaus-recommendations/temperature-monitoring> (Accessed on May 21, 2015).
7. Huh H., Jung J.S., Park S.J. et al. Successful early application of extracorporeal membrane oxygenation to support cardiopulmonary resuscitation for a patient suffering from severe malignant hyperthermia and cardiac arrest: a case report. *Korean J. Anesthesiol.*, 2017, vol. 7, no. 3, pp. 345-349.
8. Klingler W., Rueffert H., Lehmann-Horn F. et al. Core myopathies and risk of malignant hyperthermia. *Anesth. Analg.*, 2009, vol. 109, no. 4, pp. 1167-1173.
9. Larach M.G., Brandom B.W., Allen G.C. et al. Malignant hyperthermia deaths related to inadequate temperature monitoring, 2007-2012: a report from the North American malignant hyperthermia registry of the malignant hyperthermia association of the United States. *Anesth. Analg.*, 2014, vol. 119, no. 6, pp. 1359-1366.
10. Larach M.G., Gronert G.A., Allen G.C. et al. Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. *Anesth. Analg.*, 2010, vol. 110, no. 2, pp. 498-507.
11. Larach M.G., Localio A.R., Allen G.C. et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology*, 1994, vol. 80, no. 4, pp. 771-779.
12. Litman R.S., Flood C.D., Kaplan R.F. et al. Postoperative malignant hyperthermia: an analysis of cases from the North American Malignant Hyperthermia Registry. *Anesthesiology*, 2008, vol. 109, no. 5, pp. 825-829.
13. Louis C.F., Zualkernan K., Roghair T., Mickelson J.R. The effects of volatile anesthetics on calcium regulation by malignant hyperthermia-susceptible sarcoplasmic reticulum. *Anesthesiology*, 1992, vol. 77, no. 1, pp. 114-125.
14. O'Sullivan G.H., McIntosh J.M., Heffron J.J. Abnormal uptake and release of Ca^{2+} ions from human malignant hyperthermia-susceptible sarcoplasmic reticulum. *Biochem Pharmacol.*, 2001, vol. 61, no. 12, pp. 1479-1485.
15. Rosenberg H., Davis M., James D. et al. Malignant hyperthermia. *Orphanet. J. Rare Dis.*, 2007, vol. 2, pp. 21-35.
16. Rosenberg H., Fletcher J.E. An update on the malignant hyperthermia syndrome. *Ann Acad Med Singapore*, 1994, vol. 23, no. 6, pp. 84-97.
17. Rosenberg H., Pollock N., Schiemann A. et al. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet. J. Rare Dis.*, 2015, vol. 10, pp. 93-112.
18. Sambuughin N., Holley H., Muldoon S. et al. Screening of the entire ryanodine receptor type 1 coding region for sequence variants associated with malignant hyperthermia susceptibility in the north american population. *Anesthesiology*, 2005, vol. 102, no. 3, pp. 515-521.
19. Studo R.T., Cunha L.B., Carmo P.L. et al. Use of the caffeine halothane contracture test for the diagnosis of malignant hyperthermia in Brazil. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2010, vol. 43, no. 6, pp. 549-556.
20. Zhao F., Li P., Chen S.R. et al. Dantrolene inhibition of ryanodine receptor Ca^{2+} release channels: Molecular mechanism and isoform selectivity. *J. Biol. Chem.*, 2001, vol. 276, no. 17, pp. 13810-13816.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова»,
197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8.

Хряпа Александр Александрович

кандидат медицинских наук, заведующий отделением
анестезиологии-реанимации научно-клинического центра
анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: alex_khryapa@yahoo.com

Храпов Кирилл Николаевич

доктор медицинских наук, руководитель отдела
анестезиологии научно-клинического центра
анестезиологии и реаниматологии, профессор кафедры
анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: khrapov.kirill@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Pavlov First Saint Petersburg
State Medical University,
6-8, Lva Tolstogo St.,
St. Petersburg, 197022

Alexander A. Khryapa

Candidate of Medical Sciences, Head of Anesthesiology
and Intensive Care Department of Research Clinical Center
of Anesthesiology and Intensive Care.
E-mail: alex_khryapa@yahoo.com

Kirill N. Khrapov

Doctor of Medical Sciences, Head of Anesthesiology
Department of Research Clinical Center of Anesthesiology and
Intensive Care, Professor of Anesthesiology and Intensive Care
Department.
E-mail: khrapov.kirill@mail.ru

Шлык Ирина Владимировна

доктор медицинских наук, заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии, заместитель руководителя научно-клинического центра по анестезиологии и реаниматологии, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: irina_shlyk@mail.ru

Смолин Никита Сергеевич

студент VI курса, член студенческого научного общества при кафедре анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: smolinnikitas@gmail.com

Назаров Владимир Дмитриевич

младший научный сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ по молекулярной медицине.

E-mail: Nazarov19932@mail.ru

Мусаелян Арам Ашотович

студент IV курса, член студенческого научного общества по молекулярной медицине.

E-mail: a.musaelyan8@gmail.com

Лапин Сергей Владимирович

кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ по молекулярной медицине.

E-mail: svlapin@mail.ru

Irina V. Shlyk

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Head Doctor for Anesthesiology and Intensive Care,
Deputy Head of Anesthesiology and Intensive Care Research Clinical Center, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department.

E-mail: irina_shlyk@mail.ru

Nikita S. Smolin

Student of the 6th year, Member of Students' Research Society by Anesthesiology and Intensive Care Department.

E-mail: smolinnikitas@gmail.com

Vladimir D. Nazarov

Junior Researcher of Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases of Research Center of Molecular Medicine.

E-mail: Nazarov19932@mail.ru

Aram A. Musaelyan

Student of the 4th year,
Member of Students' Molecular Medicine Research Society.

E-mail: a.musaelyan8@gmail.com

Sergey V. Lapin

Candidate of Medical Sciences, Head of Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases of Research Center of Molecular Medicine.

E-mail: svlapin@mail.ru